

## Obstrução lacrimal pós-tratamento oncológico: revisão de literatura

## Lacrimal drainage system obstruction after cancer treatment: a literature review

Camilla Duarte Silva<sup>1</sup> , Fabricio Lopes da Fonseca<sup>1</sup> , Juliana Mika Kato<sup>1</sup> , Suzana Matayoshi<sup>1</sup> <sup>1</sup>Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

## Como citar:

Silva CD, Fonseca FL, Kato JM, Matayoshi S. Obstrução lacrimal pós-tratamento oncológico: revisão de literatura. Rev Bras Oftalmol. 2022;81:e0033.

## doi:

<https://doi.org/10.37039/1982.8551.20220033>

## Descritores:

Obstrução dos ductos lacrimais;  
Antineoplásicos; Radioterapia;  
Efeitos colaterais e reações  
adversas relacionados a  
medicamentos

## Keywords:

Lacrimal duct obstruction;  
Antineoplastic agents;  
Radiotherapy; Drug-related side  
effects and adverse reactions

## Recebido:

26/11/2021

## Aceito:

20/3/2022

## Autor correspondente:

Juliana Mika Kato  
Avenida Doutor Enéas Carvalho de Aguiar,  
255  
CEP: 05403-000 – São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: juliana.kato@alumni.usp.br

## Instituição de realização do trabalho:

Hospital das Clínicas, Faculdade de  
Medicina, Universidade de São Paulo, São  
Paulo, SP, Brasil.

## Fonte de auxílio à pesquisa:

não financiado.

## Conflitos de interesse:

os autores declaram que não há conflitos  
de interesses.



Copyright ©2022

## RESUMO

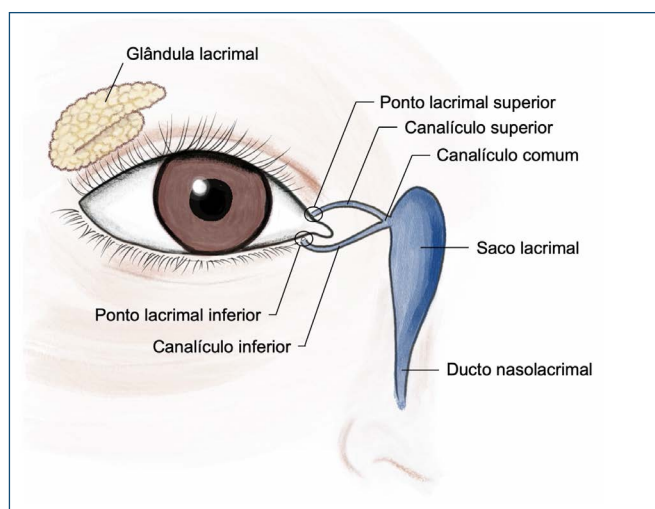
A obstrução de via lacrimal é uma possível complicação decorrente de tratamentos oncológicos sistêmicos e locais. A epífora crônica gera grande impacto na qualidade de vida desses pacientes, e, como a fibrose terminal da via lacrimal pode necessitar de procedimentos complexos para sua resolução, é importante estarmos atentos a esse efeito adverso, com o objetivo de reconhecê-lo e tratá-lo precocemente, ou mesmo preveni-lo. Nesta revisão da literatura, os autores analisam todos os agentes quimioterápicos e radioterápicos associados à obstrução lacrimal e descrevem os mecanismos, a frequência, os tratamentos e a profilaxia. Os tratamentos oncológicos associados à obstrução lacrimal foram: radioterapia em cabeça e pescoço (dosagem acima de 45 a 75Gy), radioiodoterapia (dosagem acima de 150mCi) e quimioterapia com 5-FU, S-1, capecitabine e docetaxel. A obstrução lacrimal pode ser irreversível, e a intubação profilática das vias lacrimais é uma possibilidade descrita de tratamento profilático em casos de radioterapia e uso do 5-FU, S-1 e docetaxel. O tratamento cirúrgico de todos os casos é a dacriocistorrinostomia.

## ABSTRACT

Lacrimal duct obstruction can be a side effect of systemic and/or local cancer treatments. Chronic epiphora has a great impact on the quality of life of oncological patients. Since terminal fibrosis of the lacrimal system may require complex procedures, it is important to be aware of this adverse effect in order to recognize and treat it, or even prevent it. A literature review was performed to identify all types of systemic cancer treatment associated with lacrimal obstruction and to describe the mechanisms, frequency, treatment, and prophylaxis. The oncological treatments associated with lacrimal obstruction were head and neck radiotherapy (dosage above 45-75 Gy), radioiodine therapy (dosage above 150 mCi), and chemotherapy with 5-FU, S-1, Capecitabine and Docetaxel. Depending on the dose, this complication may be irreversible. Prophylactic intubation of the lacrimal system is an option for prophylaxis in cases of radiotherapy, use of 5-FU, S-1, and Docetaxel. Final surgical treatment is dacryocystorhinostomy.

## INTRODUÇÃO

O sistema de drenagem lacrimal (SDL) abrange os pontos lacrimais (PL), o canalículo superior e inferior, o canalículo comum, o saco lacrimal (SL) e o ducto nasolacrimal (DNL) (Figura 1). O mau funcionamento do sistema dificulta o escoamento da lágrima produzida pela glândula lacrimal e se apresenta com epífora (transbordamento por disfunção do escoamento da lágrima) e aumento de secreção ocular. A etiologia da obstrução lacrimal (OCL) tem sido objeto de muito estudo, sendo alguns tratamentos oncológicos implicados nesta condição.



Fonte: Autoria própria (Juliana Mika Kato).

**Figura 1.** Anatomia do sistema de drenagem lacrimal.

Por razões diagnósticas e terapêuticas, a OCL é classicamente dividida em alta e baixa. Na obstrução alta, que acomete o PL ou o canalículo, a epífora é normalmente o único sinal clínico. A obstrução baixa, que acomete o SL e o DNL, é caracterizada por epífora, secreção ocular e, ocasionalmente, inflamação do SL (dacriocistite). A OCL também é classificada como congênita ou adquirida. A principal causa da obstrução congênita é a persistência de uma membrana (Hasner) na extremidade inferior do DNL ou a presença de debris celulares ocluindo sua abertura. Já a obstrução adquirida pode ser primária (idiopática), na ausência de uma causa precipitante, ou secundária.

Em seu tratado sobre o tema, Bartley enumerou as etiologias secundárias de OCL de maneira sistematizada como de causas infecciosa, inflamatória, traumática, mecânica e neoplásica.<sup>(1)</sup> A obstrução do canal lacrimal secundária a terapias medicamentosas, incluindo colírios, radiação, quimioterapia sistêmica e transplante de medula óssea, foi classificada como de causa inflamatória. A frequência de distúrbios sistêmicos associados ao diagnóstico de OCL em estudo retrospectivo populacional

com 587 pacientes foi 18,74% de neoplasias sistêmicas (carcinoma basocelular, espinocelular, mama, colorretal, pulmão, próstata e tireoide), 4,43% de rinossinusite, 3,07% de trauma facial, 1,70% de cirurgia nasossinusal, 1,02% de uso de 5-fluoracil (5-FU) sistêmico, 0,85% de leucemia, 0,34% de linfoma, 0,34% de alergia ambiental, 0,34% de sarcoidose, 0% de granulomatose com poliangite e 0% de uso de docetaxel sistêmico.<sup>(2)</sup>

Com o advento de novas medicações, tanto oftalmológicas como sistêmicas, observou-se aumento do comprometimento lacrimal secundário a tratamentos de doenças oculares, como glaucoma, tumores de superfície ocular ou palpebrais, bem como de doenças sistêmicas, notadamente as neoplasias malignas. O primeiro relato de epífora induzida por quimioterapia foi em 1978, em uma série de casos de seis pacientes recebendo 5-FU com estenose canalicular.<sup>(3)</sup> Desde esse trabalho, muitos outros agentes quimioterápicos foram reportados por causar epífora e obstrução do sistema lacrimal de drenagem.

Nesta revisão, para cada agente quimioterápico sistêmico/radioterápico mais comumente reportados por causar epífora, os autores discutem frequência, mecanismos de obstrução e tratamentos da epífora, com o objetivo de sistematizar e atualizar o conhecimento sobre o efeito adverso de tratamentos oncológicos como causa de obstrução adquirida secundária do SDL.

## MÉTODOS

Os autores realizaram uma pesquisa na base de dados PubMed dos artigos relevantes em inglês de obstrução secundária do sistema lacrimal de drenagem secundária a drogas usando os seguintes termos-chaves: epífora, lacrimação, estenose de ponto, estenose de canalículo, obstrução do DNL, quimioterapia, 5-FU, S-1, docetaxel, capecitabine, radioterapia (RT), radioiodoterapia (RIT). Os resumos foram revisados, e se considerados relevantes, foram incluídos no estudo.

## RESULTADOS

Os principais tratamentos oncológicos associados às obstruções secundárias do SDL são os descritos a seguir.

### Radioterapia

O tratamento de tumores de cabeça e pescoço e neoplasias perioculares, principalmente de canto medial, pode apresentar como efeito adverso obstruções do SDL, já que a RT de altas doses depois da cirurgia ablativa causa inflamação e fibrose, aumentando o risco de obstrução do SDL.<sup>(4)</sup> Kang et al. estudaram retrospectivamente epífora

relacionada ao câncer em 43 pacientes (70 olhos) e encontraram como causa mais comum de epífora a RT de cabeça e pescoço (35%), com dose média de radiação de 45 Gray (Gy), seguida pelo tratamento com S-1 (33%) e com docetaxel (23%). O nível de obstrução mais comum foi no DNL (59%).<sup>(5)</sup>

Truong et al. reportaram dois casos de 20 dos pacientes com neoplasia do seio esfenóide que apresentaram epífora sintomática após RT (dose total média de 76Gy), ocorrendo obstrução do DNL, que necessitaram de colocação de stent após 7 e 9 meses da RT.<sup>(6)</sup> Estenose de DNL também foi observado por Weber et al., que encontraram estenose grau 2 (6%; 2/36) e 3 (3%; 1/36), após RT para neoplasias avançadas dos seios nasais com dose média 54,5Gy.<sup>(7)</sup>

Não somente no DNL, mas a RT de face média é danosa para o sistema canalicular. Um estudo de série de casos relatou obstrução canalicular em 4/10 (40%) pacientes que realizaram exérese de tumor em terço médio da face e RT, comparado com 1/10 (10%) pacientes que fizeram apenas cirurgia.<sup>(8)</sup>

## Radioiodoterapia

Tem sido utilizada para tratamento de carcinomas diferenciados de tireoide desde 1946. O uso da RIT com iodo 131, juntamente do tratamento cirúrgico (tireoidectomia), é abordagem corrente dessas neoplasias, que constituem 3,0% de todos os casos novos de câncer nos Estados Unidos.<sup>(9)</sup> A maioria dos casos é de carcinomas papilar e folicular da tireoide, que apresentam excelente taxa de sobrevida em 5 anos, excedendo 98%.<sup>(9)</sup> A habilidade de concentrar o iodo pela ação do cotransportador sódio/iodo (NIS, sigla do inglês *sodium/iodine symporter*), presente nas células foliculares da glândula tireoide, é a base molecular para o uso de iodo radioativo ( $I^{131}$ ) na ablação de cânceres de origem folicular residuais, recorrentes ou metastáticos. A incidência de carcinomas diferenciados da tireoide (CDT) e, conseqüentemente, o uso de terapia com  $I^{131}$  estão aumentando em todo o mundo, e isso traz preocupações a respeito dos possíveis efeitos adversos dessa terapia.<sup>(2,9)</sup>

As complicações sistêmicas da RIT geralmente são leves e fugazes, sendo bem estabelecidos o acometimento das glândulas salivares com subsequente xerostomia e a diminuição na produção de saliva, particularmente depois de altas doses.<sup>(10,11)</sup> As complicações oculares são poucos relatadas, sendo descritas conjuntivite crônica e recorrente, ceratoconjuntivite seca e xeroftalmia, que afetam 23% dos pacientes submetidos a RIT.<sup>(12)</sup> Contudo, a investigação prospectiva de xeroftalmia e xerostomia

pós- $I^{131}$  foi capaz de correlacionar a terapia com  $I^{131}$  e disfunção das glândulas salivares, mas não conseguiu correlacionar com olho seco.<sup>(11,13)</sup>

Outra complicação recentemente descrita é a obstrução do DNL pós RIT. Kloos et al. relataram epífora em dez pacientes, dentre uma casuística de 423 indivíduos submetidos à RIT.<sup>(14)</sup> Dentre eles, todos apresentaram evidência de acometimento do SDL, sendo que 50% dos casos apresentaram epífora bilateral, e 90% evidenciaram alguma estenose do DNL. A dose cumulativa foi de  $467 \pm 79$  mCi, o tempo médio de surgimento dos sintomas de  $6,5 \pm 1,4$  meses após a última dose de radioiodo, e o diagnóstico correto da obstrução foi realizado em  $18 \pm 5$  meses. Nesse estudo, nenhum paciente tratado com dose de 150 mCi ou menor apresentou obstrução de DNL.

A obstrução do DNL parece estar relacionada à presença do NIS na mucosa do DNL, justificando a captação do radioiodo e as conseqüentes inflamação e fibrose, culminando no processo obstrutivo e no quadro clínico de epífora e dacriocistite. A fibrose observada nas células do epitélio estratificado colunar embasa a hipótese de que o acúmulo de  $I^{131}$  no SL e DNL são responsáveis pelas alterações observadas em obstruções do SDL secundárias ao tratamento com  $I^{131}$ .<sup>(15)</sup> Essa hipótese é consistente com o fato de que os pacientes diagnosticados com obstrução do SDL pós- $I^{131}$  não demonstraram sinais de estenose canalicular proximal.<sup>(16)</sup>

Estima-se que o tratamento dos carcinomas diferenciados de tireoide por RIT cause obstrução do DNL entre 3% e 7,7% dos pacientes.<sup>(14,16,17)</sup> No Brasil, a incidência de OCL secundária à RIT é reportada entre 6,8% a 7,7%.<sup>(17,18)</sup> Vale ressaltar que a incidência média de obstrução idiopática sintomática em estudo norte-americano foi de 0,03%, ou 0,02% quando apenas obstrução do DNL foi considerada.<sup>(2)</sup> A população que apresenta maior risco são mulheres acima de 45 anos e pacientes submetidos a dosagens maiores do que 150 mCi, já que a obstrução do SDL parece ser um fenômeno dose-dependente.<sup>(14,16-18)</sup>

## Quimioterapia

Foram quatro os agentes reportados como possíveis causadores de estenose no SDL.

### 5-Fluorouracil

Análogo da pirimidina e potente inibidor da timidilato sintetase, usado como agente único ou em combinação com outras drogas no tratamento de carcinomas do aparelho gastrointestinal, mama, ovário e pele, o 5-FU pode causar obstruções principalmente em PLs e canaliculos.

A primeira descrição foi em 1973, em 14 pacientes recebendo fluorouracil com sintomas de lacrimejamento excessivo, com resolução espontânea dos sintomas 1 ou 2 semanas após o término da terapia.<sup>(19)</sup>

A fisiopatologia da estenose do SDL é multifatorial. O 5-FU foi demonstrado na lágrima de pacientes queixando-se de epífora, mas não em pacientes que receberam 5-FU e não tiveram sintomas oculares.<sup>(20)</sup> Já a incidência e a gravidade do lacrimejamento se correlacionaram com a concentração de 5-FU na lágrima, mas não diretamente à concentração plasmática.<sup>(20)</sup> Essa droga é conhecida por causar inflamação em mucosas, como evidenciado por inflamações em mucosa oral, conjuntivite e inflamações no trato gastrointestinal. Ademais, sua circulação sistêmica pode causar hipersecreção da glândula lacrimal, ganhando acesso à superfície ocular e causando mais toxicidade e reflexo de lacrimejamento.

A reversibilidade da epífora em alguns pacientes sugere um segundo mecanismo contribuindo para a epífora em adição à obstrução anatômica, que estaria relacionado à hipersecreção ou ao reflexo de lacrimejamento, em resposta à irritação ocular ocasionada pela secreção do 5-FU na lágrima.<sup>(20)</sup> Uma outra possibilidade para a resolução espontânea da epífora em alguns pacientes seria a ocorrência de inflamação do ponto e canalículo sem fibrose terminal, que poderia talvez estar relacionada à uma administração prolongada e mais frequente da droga.

A fibrose canalicular e a epífora permanente e intratável ocorrem em alguns pacientes com uso prolongado de 5-FU. Vinte casos foram previamente reportados na literatura, demonstrando amplo espectro, desde pequenos bloqueios membranosos, que foram facilmente resolvidos com intubação, até fibrose canalicular grave, necessitando de cirurgia como a conjuntivodacriocistorrinostomia (C-DCR).<sup>(3,21-23)</sup> Embora não haja evidência incontestada de que o 5-FU foi a agente causal nesses pacientes, o curso temporal dos eventos e a fisiopatologia plausível justificam inferi-lo como o agente responsável. Estudos histológicos demonstraram fibrose canalicular,<sup>(3,23)</sup> de ponto<sup>(23)</sup> e do SL,<sup>(3)</sup> confirmando os achados clínicos de que o sítio primário da estenose ou obstrução é o ponto ou canalículo, em oposição a regiões mais distais do SDL.<sup>(22,24)</sup>

Em uma série retrospectiva de 52 adultos que receberam tratamento com 5-FU por pelo menos 3 meses, lacrimejamento excessivo foi o efeito adverso mais comum, reportado em 14 pacientes (27%), e franca estenose de ponto e canalicular foi reportada em três pacientes (6%).<sup>(25)</sup> Em um estudo prospectivo de pacientes com carcinoma gastrointestinal recebendo 5-FU intravenoso, epífora se

desenvolveu em 10 de 20 pacientes (50%) recebendo 5-FU paliativo semanalmente.<sup>(22)</sup> Três desses dez pacientes tiveram franca fibrose canalicular, e esses três pacientes receberam doses maiores e por tempo mais prolongado que os outros sete pacientes. Desses sete pacientes com epífora, mas sem fibrose canalicular, quatro descontinuaram o tratamento e tiveram resolução da epífora após 2 a 4 semanas.<sup>(22)</sup>

### S-1

S-1 é uma flúor-pirimidina oral composta de três moléculas (tegafur, pró-droga do 5-FU, gimeracil e oteracil, moduladores do metabolismo do 5-FU), usada principalmente no Japão para tratamento de neoplasias gástricas. S-1 é mais efetivo e menos tóxico que 5-FU intravenoso, com poucos efeitos colaterais gastrointestinais.<sup>(26)</sup> Esmaeli et al. foram os primeiros a relatar essa associação com epífora em três pacientes que desenvolveram epífora depois de receber S-1 e cisplatina em um ensaio.<sup>(27)</sup>

Em uma avaliação oftalmológica retrospectiva de uma coorte prospectiva com 170 pacientes com câncer gástrico recebendo S-1 adjuvante, Kim et al.<sup>(28)</sup> reportaram que 31 de 170 pacientes (18%) desenvolveram epífora. Vinte de cinco desses pacientes foram submetidos a avaliação oftalmológica, e 22/25 (88%) foram diagnosticados com obstrução do SDL. O tempo médio de início dos sintomas foi de 2,9 meses depois da introdução do S-1. A obstrução no nível do DNL foi a mais comum em 86% dos pacientes, sendo que estenose de ponto e obstrução canalicular foram encontradas em 23% e 14% dos pacientes, respectivamente.

Esse mesmo grupo estudou prospectivamente a incidência de obstrução do SDL. Em 145 pacientes com câncer gástrico, 53 (37%) desenvolveram obstrução do SDL, que é uma incidência muito maior do que a reportada em estudos retrospectivos prévios, a qual variava de 8% a 18%.<sup>(28-30)</sup> O tempo médio para o início da obstrução foi 10,9 semanas, e ela se desenvolveu mais frequentemente no DNL, seguido pelos PLs e canalículos. Esse estudo avaliou a associação entre o desenvolvimento de obstrução do SDL e os compostos/metabólitos de S-1 na lágrima e no plasma. A análise multivariada indicou que a alta concentração plasmática de 5-FU ( $^3$ 22,3ng/mL) foi preditiva de aumento no surgimento de obstrução no SDL, assim como idade avançada (>70 anos) e clareamento de creatinina diminuído (<80mL/minutos).<sup>(31)</sup> Esses achados sugerem que a obstrução induzida por S-1 é causada por dano e inflamação do SDL, devido aos efeitos sistêmicos do S-1, e não pelo contato direto entre a mucosa do SDL

e os componentes do S-1 ou 5-FU na lágrima.<sup>(31)</sup> Este mecanismo também explica que a obstrução induzida pelo S-1 é mais frequentemente localizada no DNL do que no ponto ou canalículo.

### Capecitabine

Agente antineoplásico, que é uma flúor-pirimidina e, assim como o S-1, é uma pró-droga do 5-FU. Existe relato na literatura de obstrução do DNL em um paciente recebendo capecitabine (mulher de 71 anos que estava sendo tratada com transtuzumabe e capecitabine para metástase óssea relacionada ao câncer de mama).<sup>(32)</sup> Os autores observaram que o capecitabine é associado com o sintoma de epífora, mas a evidência não estabelece uma relação causal inequívoca.

### Docetaxel

Agente antineoplásico da classe dos taxanos, mais potente que paclitaxel em causar morte celular, é empregado no tratamento de neoplasias de mama, carcinoma de pulmão de não pequenas células, câncer de próstata, estômago e cabeça e pescoço. Docetaxel é usado como agente único e em combinação com outras drogas, tanto para tratamento adjuvante quanto paliativo.

A epífora associada ao uso de docetaxel está bem estabelecida. Estenose canalicular foi primeiramente descrita como o mecanismo responsável pela epífora relacionada ao docetaxel em 2001, em uma série de três casos de pacientes com câncer de mama metastático recebendo terapia semanal.<sup>(33)</sup> O estudo histológico de biópsias de SL e mucosa nasal obtidas no momento da intubação ou da DCR revelou fibrose crônica do estroma da mucosa, achado histológico semelhante ao encontrado em pacientes recebendo 5-FU.<sup>(34)</sup> Também similar ao 5-FU foi demonstrada a secreção lacrimal de docetaxel em pacientes recebendo terapia intravenosa.<sup>(35)</sup> Assim, aceita-se que a estenose canalicular e do DNL são os mecanismos causadores da epífora secundária ao docetaxel.

Tanto trabalhos retrospectivos quanto prospectivos mostraram que o esquema de administração do docetaxel afeta significativamente a incidência e a gravidade da estenose canalicular, sendo maior em pacientes com tratamento semanal em comparação a esquemas mais espaçados, como a cada 3 semanas.<sup>(36)</sup> Além disso, os pacientes com estenose canalicular completa demonstraram doses cumulativas maiores e maior duração do tratamento em comparação com os pacientes com estenose parcial canalicular no esquema de tratamento semanal.<sup>(36)</sup> Um ensaio clínico randomizado de docetaxel semanal versus a cada

3 semanas em pacientes com câncer de mama metastático encontrou que 64% (18/28) dos pacientes recebendo dose semanal desenvolveram epífora, em comparação com 39% (11/28) daqueles recebendo a cada 3 semanas. Além disso, um terço dos pacientes recebendo dose semanal desenvolveu bloqueio canalicular moderado a severo, enquanto os pacientes recebendo docetaxel a cada 3 semanas não mostraram evidência de bloqueio canalicular. Todos os pacientes que apresentaram epífora foram tratados com colírio de tobramicina com dexametasona por 6 semanas, e nove pacientes em cada grupo tiveram resolução da epífora com essa terapia tópica apenas. Intervenção cirúrgica foi necessária para tratar a epífora nos demais pacientes no esquema semanal.<sup>(37)</sup> No entanto, estudo randomizado, prospectivo, duplo-cego de tratamento com corticosteroide tópico para prevenir estenose secundária ao docetaxel não mostrou eficácia.<sup>(38)</sup> Neste estudo, 20 pacientes recebendo docetaxel semanal tiveram um olho tratado com dexametasona e o outro com lágrimas artificiais, na frequência de uma gota seis vezes por dia, pela duração do tratamento com docetaxel. Não foi encontrada diferença na incidência de dacriostenose após 9 semanas (45% em cada grupo).

## TRATAMENTO PROFILÁTICO E CIRÚRGICO DAS OBSTRUÇÕES

### Radioterapia

A patência da via lacrimal pode ser mantida por meio da intubação nasolacrimal profilática, como demonstrou Smet et al. em 36 pacientes submetidos à intubação profilática com tubo de silicone e 42 pacientes sem intubação antes da RT.<sup>(39)</sup> Um total de 31% dos pacientes não intubados reportou epífora durante o seguimento, em comparação com 6% dos pacientes intubados.<sup>(39)</sup> Juniat et al. reportaram a experiência da inserção profilática da sonda Nunchaku (pela vantagem de não necessitar de recuperação nasal da sonda durante a inserção) em cinco pacientes antes da RT em face média com dose de 60Gy. Quatro de cinco pacientes (80%) apresentaram DNL patente sem nenhum sintoma de epífora depois da remoção da sonda.<sup>(40)</sup>

O tratamento padrão para a obstrução nasolacrimal é a DCR inclusive em pacientes com tumores de cabeça e pescoço, como demonstraram Diba et al. em 31 pacientes submetidos à DCR por obstrução do DNL. Dos 28 submetidos a DCR com tubo de silicone, quatro tiveram fechamento da fístula lacrimal após a remoção do tubo (13% falha), e, dos três pacientes submetidos a C-DCR, um teve extrusão do tubo de Pyrex que, depois, foi reposicionado.



Nenhum dos 22 pacientes submetidos à RT antes da DCR tiveram osteoradionecrose.<sup>(41)</sup> El-Sawy et al. avaliaram o resultado da DCR para pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com altas doses de RT (dose média de radiação de 60Gy), e reportaram resolução dos sintomas com DCR ou C-DCR em 72% dos 31 pacientes. Nesse trabalho, o risco de falência cirúrgica foi maior para os pacientes que desenvolveram obstrução do DNL até 12 meses depois da RT do que para aqueles com sintomas após 12 meses da RT (35% ≤12 meses *versus* 21% >12 meses).<sup>(42)</sup>

## Radioiodoterapia

Apesar de não haver um método para prevenir os efeitos adversos da RIT no sistema lacrimal, presume-se que o uso de lubrificantes ajude a manter a patência da via lacrimal, similarmente ao uso de balas azedas, que possivelmente ajudam a prevenir sialoadenite pós-RIT.<sup>(43)</sup> Bloqueio farmacológico focal da captação de I<sup>131</sup> no DNL é um caminho possível para pesquisas futuras. O uso de bloqueadores específicos do NIS, como percloratos, pode ser explorado como um agente profilático tópico antes da RIT para prevenir obstrução do DNL.<sup>(15)</sup> O uso de antioxidantes, como vitamina E,<sup>(44)</sup> licopeno,<sup>(45)</sup> montelucaste<sup>(46)</sup> e perclorato,<sup>(47)</sup> que mostraram efeitos radioprotetores nas glândulas lacrimais, pode se tornar opção terapêutica. Nessa seara, estudos experimentais adicionais são importantes para elucidar os mecanismos fisiopatológicos associados com esses efeitos e avaliar estratégias para evitá-los, sem comprometer a efetividade do tratamento oncológico.

Nos casos que evoluem para obstrução nasolacrimal, a DCR também é o tratamento de escolha. Al-Qahtani et al. realizaram 32 DCR em 18 pacientes com obstrução do DNL, encontrando taxa de sucesso de 73,7%.<sup>(48)</sup> Fonseca et al. apresentaram os resultados de 17 DCR, encontrando resolução completa da epífora e da dacriocistite em 84,2% e parcial em 17,6% (três pacientes mantiveram queixa unilateral após a correção da obstrução bilateralmente).<sup>(17)</sup> O uso de tubo de silicone é comum, no entanto, o tempo de manutenção do silicone na via lacrimal não consta nas séries publicadas. Conjuntivodacriocistorrinostomia foi realizada nos casos com OCL proximal associada ou com falência pós-DCR, no entanto os resultados não foram claramente mencionados.<sup>(14,49)</sup>

## 5-flouracil

As intervenções que podem ser usadas para melhorar a epífora secundária ao 5-FU vão desde irrigação e sondagem seguidas pela administração de esteróides tópicos até C-DCR.

Em pacientes que desenvolveram sinais de estenose, a intubação profilática do SDL pode ser considerada, se a terapia for mantida por razões sistêmicas, aliviando os sintomas e prevenindo o desenvolvimento de fibrose extensa. Para pacientes diagnosticados com fibrose canalicular extensa, o procedimento de C-DCR pode ser oferecido para aliviar os sintomas.

Em uma série de casos, verificou-se que, dos 15 pacientes operados por OCL, 27% (quatro pacientes) apresentaram-se com estenose canalicular tão acentuada, que C-DCR foi necessária.<sup>(50)</sup>

## S-1

A epífora causada por obstrução do SDL induzido por S-1 responde bem ao tratamento cirúrgico, e a intervenção cirúrgica precoce, como intubação com silicone, deve ser considerada para pacientes com sinais de obstrução.

Em uma coorte com avaliação oftalmológica retrospectiva dos 22 pacientes diagnosticados com obstrução do SDL, quatro submeteram-se à intubação com ou sem puntoplastia com retirada do silicone após o término da quimioterapia.<sup>(28)</sup> A epífora foi resolvida nesses quatro pacientes; no entanto, os 18 pacientes que não se submeteram ao procedimento cirúrgico persistiram com sintomas de epífora mesmo após término da quimioterapia. O silicone pode ser mantido na via lacrimal até os pacientes completarem o tratamento com S-1.<sup>(28)</sup>

A intubação com silicone dentro de 1 ano dos primeiros sintomas mostrou melhores resultados na resolução dos sintomas (85%; 11/13 olhos) do que no grupo tratado depois de 1 ano (27%; 3/11 olhos), indicando que a intervenção precoce com tubo de silicone pode prevenir cicatrizes permanentes com fechamento irreversível do SDL, que pode necessitar de procedimentos cirúrgicos complexos, como DCR ou C-DCR.<sup>(5)</sup>

## Docetaxel

Em relação ao seguimento e ao tratamento da epífora, é possível dividir a abordagem em relação ao esquema de tratamento com docetaxel.

Entre os pacientes com epífora recebendo docetaxel a cada 3 semanas ou expostos a um período menor de 3 a 4 meses (como no esquema de terapia neoadjuvante), em casos de epífora leve com obstrução canalicular ou do DNL inicial, é apropriado indicar sondagem e irrigação a cada poucas semanas, além de uso criterioso de corticoide tópico em dose baixa, já que há evidências de melhora da epífora e prevenção de bloqueio permanente do canaliculo e DNL na maioria dos casos tratados dessa maneira.

**Tabela 1.** Principais tratamentos oncológicos associados à obstrução lacrimal, à profilaxia e ao tratamento

Tratamento oncológico	Sítio de obstrução	Reversibilidade	Profilaxia	Tratamento
RT em cabeça e pescoço >45-75Gy <sup>(5,7)</sup>	DNL	Não	Intubação antes RT	DCR, C-DCR
RIT >150 mCi <sup>(14-18)</sup>	DNL e SL (obstrução completa)	Não	-	DCR
S-1 <sup>(35)</sup>	DNL > ponto > canalículo	Não	Intubação	DCR, C-DCR
5-FU por tempo curto <sup>(19,20)</sup>	Ponto, canalículo (sem fibrose)	Sim	Sondagem, irrigação e esteroide tópico	-
5-FU por tempo prolongado <sup>(24-28)</sup>	Ponto, canalículo (sem fibrose)	Sim	Intubação	-
	Ponto, canalículo (com fibrose)	Não	-	C-DCR
Docetaxel a cada 3 semanas ou por tempo curto (neoadjuvante) <sup>(38,40)</sup>	Canalículo e DNL	Sim	Sondagem, irrigação e esteroide tópico	-
Docetaxel semanal ou por tempo prolongado (paliativo) <sup>(38,40)</sup>	Canalículo e DNL (sem fibrose)	Sim	Intubação ao sinal de estenose	-
	Canalículo e DNL (com fibrose)	Não	-	DCR, C-DCR

RT: radioterapia; DNL: ducto nasolacrimal; DCR: dacriocistorrinostomia; C-DCR: conjuntivodacriocistorrinostomia; RIT: radioiodoterapia; SL: saco lacrimal; 5-FU: 5-fluorouracil.

O tubo de silicone deve ser mantido na via lacrimal por pelo menos 2 a 3 meses após o término da terapia com docetaxel.

No entanto, entre os pacientes com epífora recebendo dose semanal ou com doença metastática que receberão docetaxel por períodos prolongados, o risco de estenose canalicular é muito maior (aproximadamente 30% no esquema semanal), e intubação com silicone precoce deve ser fortemente considerada, assim que os pacientes demonstrem sinais de bloqueio recorrente ou progressivo de pontos ou canalículos na sondagem e na irrigação, como dor, sangramento ou *soft stop*.<sup>(37)</sup>

Em um grande estudo retrospectivo, 30/71 pacientes recebendo esquema semanal foram submetidos à cirurgia para tratar a epífora: 23 realizaram intubação com silicone, nove realizaram DCR e quatro realizaram C-DCR. O tratamento cirúrgico foi recusado em mais 21 pacientes recebendo terapia semanal (C-DCR em dez pacientes e intubação ou DCR em 11 pacientes). Nos pacientes recebendo terapia a cada 2 (cinco pacientes) ou 3 semanas (72 pacientes), apenas três necessitaram de intervenção cirúrgica para tratar a epífora, e nenhum teve estenose severa para se indicar C-DCR (Tabela 1).<sup>(36)</sup>

## DISCUSSÃO

Desde o primeiro relato de epífora relacionada ao tratamento com 5-FU em 1998,<sup>(3)</sup> muitos outros agentes quimioterápicos foram reportados por causar epífora e obstrução do sistema lacrimal de drenagem. A incidência de câncer está aumentando, e novas medicações quimioterápicas estão surgindo, o que se reflete um potencial de aumento do comprometimento lacrimal secundário ao tratamento dessas neoplasias.

Os dados atuais da literatura levantados nesta revisão sugerem um maior acometimento da via lacrimal alta (PL e canalículo) nos pacientes recebendo 5-FU<sup>(3,23)</sup> e docetaxel,<sup>(33,34,36)</sup> bem como a presença de ambos na lágrima.<sup>(20,35)</sup> O contato direto do quimioterápico com a mucosa lacrimal, levando à inflamação e à fibrose, explica a fisiopatologia da

obstrução e é compatível com sua ocorrência nas porções mais altas da via. Encontra-se também uma associação entre estenose canalicular terminal, com aumento na dose e no tempo de tratamento, tanto para o 5-FU<sup>(22)</sup> quanto para o docetaxel,<sup>(36,37)</sup> indicando a necessidade de avaliação e intervenção precoce no início dos sintomas – especialmente pelo fato de que intubação bicanalicular com silicone precoce poder prevenir bloqueio canalicular permanente. Assim, deve ser fortemente considerada logo que os pacientes demonstrem sinais de bloqueio recorrente ou progressivo de pontos ou canalículos na sondagem e irrigação como dor, sangramento ou *soft stop*.<sup>(37)</sup>

A RT em face média,<sup>(5-7)</sup> a RIT<sup>(14)</sup> e o S-1<sup>(28,31)</sup> estão principalmente relacionados ao acometimento da via lacrimal baixa (SL e DNL), embora também existam trabalhos mostrando obstrução canalicular em pacientes usando S-1.<sup>(28,31)</sup> A literatura sugere que a obstrução induzida pela RIT e pelo S-1 é causada por dano e inflamação do SDL, devido aos efeitos sistêmicos dessas medicações, o que também explica o fato de que a obstrução induzida por ambos é mais frequentemente localizada no DNL do que no ponto ou canalículo.<sup>(15,31)</sup> Devido à alta incidência de epífora em pacientes recebendo RT, RIT e S-1 e à intubação profilática (no caso da RT) ou precoce (no caso da RIT e do S-1) evitando procedimentos mais complexos como DCR ou C-DCR com colocação de tubo de vidro permanente (Pyrex®), é importante que os oncologistas e oftalmologistas estejam alertas a esses sintomas, para melhor abordagem em estágios iniciais, a fim de evitar a instalação irreversível da obstrução das vias lacrimais.

Esses achados de obstrução do SDL relacionados aos tratamentos oncológicos demonstram a importância de alertar profissionais de saúde e pacientes sobre esse efeito adverso, uma vez que o tratamento sistêmico não poder ser interrompido mesmo com o surgimento da epífora. Desse modo, é importante frisar o diagnóstico precoce e o tratamento profilático adequado, que previne complicações como dacriocistite e abscesso orbitário, bem como a redução da qualidade de vida associada com a epífora.<sup>(51)</sup>

## COMENTÁRIOS

A obstrução adquirida secundária do sistema de drenagem lacrimal está relacionada ao tratamento do câncer, cuja incidência está crescendo no mundo. Ademais, tratamentos cada vez mais eficazes estão prolongando a sobrevida dos pacientes afetados. Portanto, salienta-se a necessidade de oncologistas e oftalmologistas estarem atentos à toxicidade ocular como a obstrução do sistema de drenagem lacrimal causada por drogas usadas na quimioterapia e na radioterapia.

Epífora pode não parecer um problema importante na condução de doenças com risco de vida e, considerando a magnitude de muitos efeitos adversos de drogas antineoplásicas, isto pode ser considerado um problema de pouca relevância. No entanto, além dos riscos relacionados a complicações infecciosas como dacriocistite aguda, a epífora crônica pode impactar significativamente na qualidade de vida desses pacientes que já vivenciam diversas experiências desafiadoras relacionadas ao tratamento oncológico.

## REFERÊNCIAS

- Bartley GB. Acquired lacrimal drainage obstruction: an etiologic classification system, case reports, and a review of the literature. Part 1. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1992;8(4):237-42.
- Woog JJ. The incidence of symptomatic acquired lacrimal outflow obstruction among residents of Olmsted County, Minnesota, 1976-2000 (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007;105:649-66.
- Haidak DJ, Hurwitz BS, Yeung KY. Tear-duct fibrosis (dacryostenosis) due to 5-fluorouracil. *Ann Intern Med.* 1978;88(5):657.
- Call NB, Welham RA. Epiphora after irradiation of medial eyelid tumors. *Am J Ophthalmol.* 1981;92(6):842-5
- Kang S, Seo JW, Sa HS. Cancer-associated epiphora: a retrospective analysis of referrals to a tertiary oculoplastic practice. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(11):1566-9.
- Truong MT, Kamat UR, Liebsch NJ, Curry WT, Lin DT, Barker FG 2nd, et al. Proton radiation therapy for primary sphenoid sinus malignancies: treatment outcome and prognostic factors. *Head Neck.* 2009;31(10):1297-308.
- Weber DC, Chan AW, Lessell S, McIntyre JF, Goldberg SI, Bussiere MR, et al. Visual outcome of accelerated fractionated radiation for advanced sinonasal malignancies employing photons/protons. *Radiother Oncol.* 2006;81(3):243-9.
- Hunink MG, de Vries-Knopert WA, Balm AJ, Luth WJ. Dacryocystography after paranasal sinus surgery. *Br J Radiol.* 1988;61(725):362-5.
- National Cancer Institute (NCI). SEER stat fact: thyroid cancer. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program. USA: NCI; 2019. [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
- Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, Links TP, van den Heuvel-Eibrink MM, Nieveen van Dijkum EJ, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma—a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(10):925-34.
- da Fonseca FL, Yamanaka PK, Mazoti L, Arakawa-Sugueno L, Kato JM, Matayoshi S. Correlation among ocular surface disease, xerostomia, and nasal symptoms in patients with differentiated thyroid carcinoma subjected to radioiodine therapy: A prospective comparative study. *Head Neck.* 2017;39(12):2381-96.
- Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1998;39(9):1551-4.
- Solans R, Bosch JA, Galofré P, Porta F, Roselló J, Selva-O'Callagan A, et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. *J Nucl Med.* 2001;42(5):738-43.
- Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5817-20.
- Morgenstern KE, Vadysirisack DD, Zhang Z, Cahill KV, Foster JA, Burns JA, et al. Expression of sodium iodide symporter in the lacrimal drainage system: implication for the mechanism underlying nasolacrimal duct obstruction in I(131)-treated patients. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2005;21(5):337-44.
- Burns JA, Morgenstern KE, Cahill KV, Foster JA, Jhiang SM, Kloos RT. Nasolacrimal obstruction secondary to I(131) therapy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2004;20(2):126-9.
- Fonseca FL, Lunardelli P, Matayoshi S. Obstrução de vias lacrimais associada ao tratamento radioiodoterápico de carcinoma de tireoide [Lacrimal drainage system obstruction associated to radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma]. *Arq Bras Oftalmol.* 2012;75(2):97-100. Portuguese
- da Fonseca FL, Yamanaka PK, Kato JM, Matayoshi S. Lacrimal System Obstruction After Radioiodine Therapy in Differentiated Thyroid Carcinomas: A Prospective Comparative Study. *Thyroid.* 2016;26(12):1761-7.
- Hamersley J, Luce JK, Florentz TR, Burkholder MM, Pepper JJ. Excessive lacrimation from fluorouracil treatment. *JAMA.* 1973;225(7):747-8.
- Christophidis N, Vajda FJ, Lucas I, Louis WJ. Ocular side effects with 5-fluorouracil. *Aust N Z J Med.* 1979;9(2):143-4.
- Brink HM, Beex LV. Punctal and canalicular stenosis associated with systemic fluorouracil therapy. Report of five cases and review of the literature. *Doc Ophthalmol.* 1995;90(1):1-6.
- Hassan A, Hurwitz JJ, Burkes RL. Epiphora in patients receiving systemic 5-fluorouracil therapy. *Can J Ophthalmol.* 1998;33(1):14-9.
- Lee V, Bentley CR, Olver JM. Sclerosing canalculitis after 5-fluorouracil breast cancer chemotherapy. *Eye (Lond).* 1998;12(Pt 3a):343-9.
- Prasad S, Kamath GG, Phillips RP. Lacrimal canalicular stenosis associated with systemic 5-fluorouracil therapy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78(1):110-3.
- Eiseman AS, Flanagan JC, Brooks AB, Mitchell EP, Pemberton CH. Ocular surface, ocular adnexal, and lacrimal complications associated with the use of systemic 5-fluorouracil. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2003;19(3):216-24.
- Fukushima M, Shimamoto Y, Kato T, Uchida J, Yonekura R, Ohshimo H, et al. Anticancer activity and toxicity of S-1, an oral combination of tegafur and two biochemical modulators, compared with continuous i.v. infusion of 5-fluorouracil. *Anticancer Drugs.* 1998;9(9):817-23.
- Esmaeli B, Golio D, Lubecki L, Ajani J. Canalicular and nasolacrimal duct blockage: an ocular side effect associated with the antineoplastic drug S-1. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(2):325-7.
- Kim N, Park C, Park DJ, Kim HH, Kim S, Kim YJ, et al. Lacrimal drainage obstruction in gastric cancer patients receiving S-1 chemotherapy. *Ann Oncol.* 2012;23(8):2065-71.
- Sasaki T, Miyashita H, Miyamaga T, Yamamoto K, Sugiyama K. Dacryoendoscopic observation and incidence of canalicular obstruction/stenosis associated with S-1, an oral anticancer drug. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56(3):214-8.
- Sato K, Nishimura S. Adverse effects of the oral anticancer drug s-1: lacrimal passage impairment and specific features of corneal epitheliopathy. *Open Ophthalmol J.* 2013;7:85-6.
- Kim N, Kim JW, Baek JH, Kim JS, Choung HK, Kim TY, et al. S-1-Induced Lacrimal Drainage Obstruction and Its Association with Ingredients/Metabolites of S-1 in Tears and Plasma: A Prospective Multi-institutional Study. *Cancer Res Treat.* 2018;50(1):30-9.
- Noguchi Y, Mitani T, Kawara H, Tokuyama Y, Tamura Y, Uchiyama K, et al. [A case of lacrimal duct obstruction caused by capecitabine]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2015;42(1):123-5.
- Esmaeli B, Valero V, Ahmadi MA, Booser D. Canalicular stenosis secondary to docetaxel (taxotere): a newly recognized side effect. *Ophthalmology.* 2001;108(5):994-5.



34. Esmaeli B, Burnstine MA, Ahmadi MA, Prieto VG. Docetaxel-induced histologic changes in the lacrimal sac and the nasal mucosa. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2003;19(4):305-8.
35. Esmaeli B, Ahmadi MA, Rivera E, Valero V, Hutto T, Jackson DM, et al. Docetaxel secretion in tears: association with lacrimal drainage obstruction. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(9):1180-2.
36. Esmaeli B, Hidaji L, Adinin RB, Faustina M, Coats C, Arbuckle R, et al. Blockage of the lacrimal drainage apparatus as a side effect of docetaxel therapy. *Cancer*. 2003;98(3):504-7.
37. Esmaeli B, Amin S, Valero V, Adinin R, Arbuckle R, Banay R, et al. Prospective study of incidence and severity of epiphora and canalicular stenosis in patients with metastatic breast cancer receiving docetaxel. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3619-22.
38. Leysens B, Wildiers H, Lobelle JP, Gillis A, Paridaens R, Mombaerts I. A double-blind randomized phase II study on the efficacy of topical eye treatment in the prevention of docetaxel-induced dacryostenosis. *Ann Oncol*. 2010;21(2):419-43.
39. de Smet MD, Buffam FV, Fairey RN, Voss NJ. Prevention of radiation-induced stenosis of the nasolacrimal duct. *Can J Ophthalmol*. 1990;25(3):145-7.
40. Juniat VAR, Rajak S. The use of prophylactic Nunchaku stents to reduce the risk of nasolacrimal duct obstruction in patients with midfacial tumours undergoing radiotherapy. *Orbit*. 2017;36(5):298-300.
41. Diba R, Saadati H, Esmaeli B. Outcomes of dacryocystorhinostomy in patients with head and neck tumors. *Head Neck*. 2005;27(1):72-5.
42. El-Sawy T, Ali R, Nasser QJ, Esmaeli B. Outcomes of dacryocystorhinostomy in patients with head and neck cancer treated with high-dose radiation therapy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2012;28(3):196-8.
43. Sun GE, Hatipoglu B. Epiphora after radioactive iodine ablation for thyroid cancer. *Thyroid*. 2013;23(2):243-5.
44. Acar U, Atilgan HI, Acar DE, Yalniz-Akkaya Z, Yumusak N, Korkmaz M, et al. The effect of short-term vitamin E against radioiodine-induced early lacrimal gland damage. *Ann Nucl Med*. 2013;27(10):886-91.
45. Acar DE, Acar U, Yumusak N, Korkmaz M, Acar M, Atilgan HI, et al. Reducing the histopathological changes of radioiodine to the lacrimal glands by a popular anti-oxidant: lycopene. *Curr Eye Res*. 2014;39(7):659-65.
46. Koca G, Yalniz-Akkaya Z, Gültekin SS, Yumusak N, Demirel K, Korkmaz M, et al. Radioprotective effect of montelukast sodium in rat lacrimal glands after radioiodine treatment. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32(5):294-300.
47. Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem*. 1997;272(43):27230-8.
48. Al-Qahtani KH, Al Asiri M, Tunio MA, Aljohani NJ, Bayoumi Y, Munir I, et al. Nasolacrimal duct obstruction following radioactive iodine 131 therapy in differentiated thyroid cancers: review of 19 cases. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:2479-84.
49. Shepler TR, Sherman SI, Faustina MM, Busaidy NL, Ahmadi MA, Esmaeli B. Nasolacrimal duct obstruction associated with radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2003;19(6):479-81.
50. Fezza JP, Wesley RE, Klippenstein KA. The treatment of punctal and canalicular stenosis in patients on systemic 5-FU. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30(2):105-8.
51. Shin JH, Kim YD, Woo KI; Korean Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery (KSOPRS). Impact of epiphora on vision-related quality of life. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:6.